

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 15 February 2001 (15.02.01)	Applicant's or agent's file reference SO042PCT
International application No. PCT/JP00/04166	Priority date (day/month/year) 23 June 1999 (23.06.99)
International filing date (day/month/year) 23 June 2000 (23.06.00)	
Applicant YANAGITA, Toshihiko	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

27 December 2000 (27.12.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Antonia Muller

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ATENT COOPERATION TREA

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

4T
Translation

Applicant's or agent's file reference SO042PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/04166	International filing date (day/month/year) 23 June 2000 (23.06.00)	Priority date (day/month/year) 23 June 1999 (23.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/17, A61P 21/02, 13/02		
Applicant SHIONOGI & CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u> </u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 27 December 2000 (27.12.00)	Date of completion of this report 18 April 2001 (18.04.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04166

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04166

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 13

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 13 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matter of claim 13 is a method for treatment of the human body by a surgical operation or therapy, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority.

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 13

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04166

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-12,14	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-12,14	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12,14	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Br. J. Pharmacol. (1997), Vol. 120, No. 2, pages 193-200
2. US, 5639855, A (Shionogi & Co., Ltd.), 17 June, 1997 (17.06.97)

Claims 1-12 and 14

The subject matters of claims 1-12 and 14 are not disclosed in any of the documents cited in the ISR and appear to be novel.

The subject matters of claims 1-12 and 14 appear to involve an inventive step in view of documents 1 and 2 cited in the ISR.

Document 1 discloses that adrenomedulin has the function to relax blood vessels but does not display this function for the urinary bladder. Neither document 1 nor document 2 describes that adrenomedulin has the function to promote elongation of vesical smooth muscle and is useful in relieving urinary disorders, and a person skilled in the art could not have easily conceived of these features on the basis of common general technical knowledge in the field concerned.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 04 MAY 2001

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 SO042PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/04166	国際出願日 (日.月.年) 23.06.00	優先日 (日.月.年) 23.06.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61K38/17, A61P21/02, A61P13/02		
出願人 (氏名又は名称) 塩野義製薬株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で _____ ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
 - ☒ 国際予備審査報告の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ ある種の引用文献
 - ☐ 国際出願の不備
 - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 27.12.00	国際予備審査報告を作成した日 18.04.01		
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)	4P	9638
	榎本 佳予子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

THIS PAGE BLANK (U&PTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | |
|-------------------------------------|----------------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☒ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1. 次にに関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☒ 請求の範囲 13

[X] この国際出願又は請求の範囲 13 は、国際予備審査をすることを要しない
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 13 は、手術又は治療による人体の処置方法であり、この国際予備審査機関が国際予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 13 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

- ☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-12, 14	有
	請求の範囲		無
進歩性(IS)	請求の範囲	1-12, 14	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-12, 14	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

(文献)

1. Br. J. Pharmacol. (1997), Vol. 120, No. 2, p. 193-200
2. US, 5639855, A (Shionogi & Co., LTD.) 17.6月.1997(17.06.97)

(説明)

・請求の範囲1-12及び14について

請求の範囲1-12及び14に係る発明は、国際調査報告で引用された何れの文献にも開示されておらず、新規性を有する。

また、請求の範囲1-12及び14に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献1及び2に対して進歩性を有する。

文献1には、アドレノメデュリンが血管に対して弛緩作用を有するが、膀胱に対しては示さないことが開示されている。また、文献1及び2の何れにも、アドレノメデュリンが張力によりおこる膀胱平滑筋の伸展に対する促進作用を有することや、排尿障害の改善に有用であることは記載されておらず、しかもその点は、当該分野の技術常識から当業者といえども容易に想到し得ないものである。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
[P C T 1 8 条、P C T 規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 S O 0 4 2 P C T	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(P C T / I S A / 2 2 0) 及び下記 5 を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 0 0 / 0 4 1 6 6	国際出願日 (日.月.年) 2 3 . 0 6 . 0 0	優先日 (日.月.年) 2 3 . 0 6 . 9 9
出願人 (氏名又は名称) 塩野義製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (P C T 1 8 条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☒ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は

☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 (P C T 規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K38/17, A61P21/02, A61P13/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K38/17, A61P21/02, A61P13/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), CA (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	NISHIMURA, Junji et al., "The relaxant effect of adrenomedullin on particular smooth muscles despite a general expression of its mRNA in smooth muscle, endothelial and epithelial cells", Br. J. Pharmacol. (1997), Vol. 120, No. 2, p. 193-200	1-12, 14
A	US, 5639855, A (Shionogi & Co., LTD.) 17.6月.1997(17.06.97) &JP, 07-196693, A &EP, 622458, A2 &AU, 9460648, A &CA, 2122112, A	1-12, 14

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.10.00

国際調査報告の発送日

17.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子

4 P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000年12月28日 (28.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/78338 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 38/17, A61P 21/02, 13/02 (YANAGITA, Toshihiko) [JP/JP]; 〒880-0916 宮崎県宮崎市大字恒久940 バンパールハウスA-401号 Miyazaki (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/04166
- (22) 国際出願日: 2000年6月23日 (23.06.2000) (74) 代理人: 山本秀策 (YAMAMOTO, Shusaku); 〒540-6015 大阪府大阪市中央区城見一丁目2番27号 クリスタルタワー15階 Osaka (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/177549 1999年6月23日 (23.06.1999) JP (81) 指定国 (国内): CA, JP, US.
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町三丁目1番8号 Osaka (JP). (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 柳田俊彦
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: COMPOSITIONS FOR PROMOTING PASSIVE ELONGATION OF VESICAL SMOOTH MUSCLE

(54) 発明の名称: 膀胱平滑筋の受動的伸展を促進するための組成物

(57) Abstract: Compositions for promoting the passive elongation of vesical smooth muscle which contains adrenomedulin. These compositions are usable in relieving urination disorder. Urination disorder means urinary incontinence selected from the group consisting of impending urinary incontinence, reflex urinary incontinence and urinary incontinence with overflow. Also, a method for relieving urination disorder by using compositions containing adrenomedulin and use of adrenomedulin for producing drugs for relieving urination disorder are also provided.

(57) 要約:

アドレノメデュリンを含有する、膀胱平滑筋の伸展促進用組成物。本発明の組成物は、排尿障害を改善するために用いられ得る。排尿障害は、切迫性尿失禁、反射性尿失禁、および溢流性尿失禁からなる群より選択される尿失禁であり得る。本発明によれば、アドレノメデュリンを含有する組成物を用いた排尿障害の改善方法、および排尿障害改善薬を製造するためのアドレノメデュリンの使用もまた提供される。

WO 00/78338 A1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

明 細 書

膀胱平滑筋の受動的伸展を促進するための組成物

5 技術分野

本発明は、アドレノメデュリンを含有する、膀胱平滑筋の伸展促進用組成物に関する。

背景技術

10 尿失禁はよくある状態であり、極めて重篤なために、患者を当惑させ、困難に陥れ無力にすることが多い。信頼性があり、安全な尿失禁の治療方法が深刻に求められていることは明らかである。現在のところ、その必要性は適切には満たされていない。

尿失禁とは、蓄尿期に不随意に尿が漏れ出す状態で、膀胱と尿道のどちらか、
15 または両方に機能的もしくは器質的な異常があると生じる。尿失禁は、膀胱平滑筋が不随意に収縮して膀胱内圧が上昇した場合、あるいは尿道括約筋と尿道周囲支持組織によって形成される尿道閉鎖圧が正常な膀胱内圧を跳ね返すには弱すぎる場合に起きる。尿失禁は、病態によっていくつかのタイプに分けられる。大別すると、切迫性尿失禁、反射性尿失禁、溢流性尿失禁（低コンプライアンス型膀胱）、
20 腹圧性尿失禁、全尿失禁、および夜間遺尿に分けられる。

切迫性尿失禁は、強い尿意に伴って不随意に尿が漏れる状態で、尿意を感じてトイレに行くまでに我慢ができずに漏らしてしまう症状である。運動性のものと知覚性のものとに分けられる。運動性のものは、排尿反射の抑制経路の障害や、促進経路の亢進によっておこり、代表的なものは脳血管障害や脳腫瘍などの病変
25 による神経因性膀胱である。知覚性のものの代表例は、膀胱炎、尿道炎である。

反射性尿失禁は、通常の尿意を伴わずに膀胱がある程度充満すると反射的に膀

膀胱が収縮し、不随意に尿が漏れてしまう状態である。仙髄の排尿中枢よりも上位の脊髄損傷による神経因性膀胱や、乳幼児の失禁などを含む。

5 溢流性尿失禁は、十分な尿の排出ができないため、尿が膀胱に過度に充満し、少量ずつ漏出する状態である。末梢神経損傷による神経因性膀胱（低コンプライアンス型膀胱）や、前立腺肥大症やガンなどによる下部尿路通過障害などを含む。

10 腹圧性尿失禁は、くしゃみや咳などで力んだ時、笑った時、走った時など、急に腹圧が上昇した時、膀胱が収縮していないのに尿が漏れる症状である。腹圧の上昇により膀胱内圧も上昇するが、それが尿道閉鎖圧を超えると尿が漏れる。女性に多く、出産や加齢に伴い尿道周囲支持組織の脆弱化が進み、十分な尿道閉鎖圧を生じることができないために起きることが多い。

全尿失禁は、尿道括約筋機能不全の状態であり、腹圧上昇の有無にかかわらず、常に尿道から尿が漏れてくる状態である。骨盤外傷や前立腺手術などによる尿道括約筋損傷が原因で生じる。

15 夜間遺尿は、夜尿症ともいい、排尿習慣が確立する4歳以上で、尿路や神経系に器質的な異常がなく、覚醒中には正常な排尿ができて尿失禁がないのに、就寝中に無意識に尿を漏らしてしまう状態である。排尿反射に対する中枢神経系の抑制機構が未熟なために生じる。

20 現在、(1)膀胱の過活動性を有し、不随意的な排尿によって尿失禁をきたす神経因性膀胱の患者、(2)異常な膀胱収縮はないが、蓄尿にともなって、じわじわと膀胱内圧が上昇してしまう低コンプライアンス型の膀胱を持つ神経因性膀胱の患者、および(3)頻尿を主訴とする患者の一部、等のような蓄尿障害を示す疾患の処置においては、一般的に抗コリン剤が用いられている。しかし、臨床的には、実際に抗コリン剤を使用すると、その蓄尿障害に対する有効性とはうらはらに、排尿時の膀胱収縮までも抑えてしまうため、排尿障害が増悪し、残尿の増加や尿閉などの副作用が問題になることが多い。

このように、尿失禁は明らかに今日の主要な疾患の1つであるものの、現在の

治療方法は決して満足できるものではなく、新規な尿失禁治療薬が望まれている。本明細書中では、「排尿障害」とは、尿失禁などの正常でない排尿状態のうち、膀胱平滑筋の伸展が不十分であることに起因するものをいう。排尿障害の例としては、尿失禁（例えば、切迫性尿失禁）の他に、頻尿、夜間頻尿が挙げられる。

5 膀胱平滑筋の伸展を促進し得る薬剤があれば、蓄尿期の膀胱平滑筋が伸展して膀胱内圧を低下させるのに役立つため、尿失禁治療薬として、および排尿に関連する他の症状を処置するための薬として有用であると考えられる。

アドレノメデュリンは、血管拡張作用を有することが知られていた。例えば、Nakamuraら, Jpn. J. Pharmacol. 67, 259-262 (1995) の図1では、収縮した腸間膜動脈は、アドレノメデュリンの添加によって、濃度依存的に拡張することが報告されている。しかし、血管拡張と膀胱筋の受動的伸展とを同一視することはできない。例えば、Nishimuraら, British J. Pharmacology, 120, 193-200 (1997) の図6では、膀胱にアドレノメデュリンを添加しても膀胱が収縮も
10 伸展（能動的伸展）もしないことが記載されている。

本発明は、上記問題点の解決を意図するものであり、膀胱平滑筋の受動的伸展を促進する新規な薬剤を提供することを目的とする。

発明の開示

20 本発明者らは、もともと血圧降下作用を有するペプチドとして同定されたアドレノメデュリンが、直接、膀胱平滑筋を伸展させないが、蓄尿による膀胱壁の受動的な伸展を促進する作用、すなわち膀胱平滑筋の伸展促進作用を有することを見出し、これに基づいて本発明を完成させた。

アドレノメデュリンは、アセチルコリンによる膀胱の収縮（つまり、排尿時の膀胱収縮）を抑制しないので、排尿時の膀胱収縮を抑制することなく蓄尿障害のみを改善するための、実質的に副作用を伴わない治療薬が提供され得る。
25

本発明の膀胱平滑筋の伸展促進用組成物は、アドレノメデュリンを含有する。
本発明の組成物は、排尿障害を改善するために用いられ得る。排尿障害は、切迫性尿失禁、反射性尿失禁、および溢流性尿失禁からなる群より選択される尿失禁であり得る。

5 1つの実施態様において、上記アドレノメデュリンは、以下のいずれかのペプチドであり得る：（a）配列表の配列番号2の13位のS e rから52位のT y rまでのアミノ酸配列を有するペプチド；（b）アミノ酸配列（a）において1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するペプチド；（c）配列表の配列番号2の
10 1位のT y rから52位のT y rまでのアミノ酸配列を有するペプチド；（d）アミノ酸配列（c）において1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱伸展作用を有するペプチド；（e）配列表の配列番号2の－73位のA l aから52位のT y rまでのアミノ酸配列を有するペプチド；（f）アミノ酸配列（e）において1もしくは数個のアミノ酸
15 が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するペプチド；（g）配列表の配列番号2の－94位のM e tから9.1位のL e uまでのアミノ酸配列を有するペプチド；または、（h）アミノ酸配列（g）において1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するペプチド。

20 他の実施態様では、上記アドレノメデュリンのC末端は、アミド化されるか、またはG l yが付加され得る。

他の実施態様では、上記アドレノメデュリンにおいて、配列表の配列番号2の16位のC y sと21位のC y sとが架橋され得る。上記架橋は、ジスルフィド結合または－CH₂－CH₂－結合であり得る。

25 本発明の排尿障害の改善方法は、アドレノメデュリンを含有する組成物を用いる。

本発明はまた、排尿障害改善薬を製造するためのアドレノメデュリンの使用を提供する。

図面の簡単な説明

5 図1は、膀胱の切断方法を示す模式図である。図1（a）の実線部分で膀胱の端を切り落とし、点線にそって膀胱を切り開いた。切り開いた膀胱から、図1（b）に示す3本の実線にそって4枚の膀胱切片を得た。

図2は、1 g張力での膀胱の伸展に対するアドレノメデュリンの効果について測定した結果を示すグラフである。白丸はコントロールを、黒丸はアドレノメ
10 ュリンを添加した場合を示す。

図3は、アセチルコリンによる膀胱の収縮に対するアドレノメデュリンの効果について測定した結果を示すグラフである。

図4は、ヒト褐色細胞腫由来のアドレノメデュリンのアミノ酸配列を示す図である。RE 1からRE 6は、このアミノ酸配列をアルギニルエンドペプチダーゼ
15 で切断した場合に生成される断片を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明の実施においては、特に指示されない限り、当該分野で公知であるタンパク質の分離および分析法、組換えDNA技術、およびアッセイ方法が採用され
20 得る。

I. 定義

以下に、本発明を説明する上で用いられる用語を説明する。

アドレノメデュリンは、当初、血圧降下作用を有するペプチドとしてヒト褐色
25 細胞腫から単離されたペプチドである。本発明において、用語「アドレノメデュリン」は、この特定のペプチドに限定されず、このペプチドに対してアミノ酸配

列における実質的な相同性を有するペプチドもまた含んでいう。相同なペプチドの例として、種変異体、および対立遺伝子変異体がある。ヒト由来のアドレノメデュリンは、配列表の配列番号2の1位のTyrから52位のTyrまでのアミノ酸配列を含む。(配列表の配列番号2の-94位のMetから91位のLeuまでのアミノ酸配列からなるペプチドは、プレプロアドレノメデュリンと考えられる。シグナルペプチドがプロセシングされた配列表の配列番号2の-73位のAlaから91位のLeuまでのアミノ酸配列からなるペプチドは、プロアドレノメデュリンと考えられる。配列表の配列番号2の13位のSerから52位のTyrまでのアミノ酸配列からなるペプチドは、血圧降下作用が確認されたアドレノメデュリンフラグメントである。これらのいずれの形態も、本発明において使用され得る。) ヒト由来のアドレノメデュリンは、配列表の配列番号1の447位のTから602位のCまでのポリヌクレオチド配列によりコードされ得る。

ブタ由来のアドレノメデュリンの場合、配列表の配列番号4の1位のTyrから52位のTyrまでのアミノ酸配列を含む。ブタ由来のアドレノメデュリンは、配列表の配列番号3の430位のTから585位のCまでのポリヌクレオチド配列によりコードされ得る。ラット由来のアドレノメデュリンは、配列表の配列番号6の1位のTyrから50位のTyrまでのアミノ酸配列を含む。ラット由来のアドレノメデュリンは、配列表の配列番号5の433位のTから582位のTまでのポリヌクレオチド配列によりコードされ得る。

ヒトの疾患または治療の目的において、ヒト由来のペプチドが好ましいことは明らかである。しかし、他の哺乳動物由来の相同なペプチドもまた目的に応じて使用可能である。さらに、他の哺乳動物由来のペプチドとの比較は、ヒト由来のペプチドの所望の活性が保持された改変体を得るうえで重要である。

本発明に用いられるアドレノメデュリンは、上記の配列によって必ずしも限定されることはなく、これらの配列に対して、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を有し、かつ所望の活性が保持された相同

なペプチドも対象として含まれる。

アミノ酸の保存的置換は、相同なペプチドを得るための好ましい手段のひとつである。保存的置換は、代表的には以下のグループ内での置換を包含する：グリシン、アラニン；バリン、イソロイシン、ロイシン；アスパラギン酸、グルタミン酸；アスパラギン、グルタミン；セリン、トレオニン；リジン、アルギニン；およびフェニルアラニン、チロシン。

2つのアミノ酸配列の間の相同性は、必要であればギャップを導入して、残基の適合を最適化することにより決定される。ヒトのアドレノメデュリンに実質的なアミノ酸配列相同性を有するペプチドは、ヒトのアドレノメデュリンのアミノ酸配列と、代表的には少なくとも約60%、好ましくは少なくとも約70%、そしてより好ましくは少なくとも約80%の相同性を有し、そして特に好ましい実施態様では、少なくとも約90%以上の相同性を有する。相同性決定のためのソフトウェアは、容易に入手可能である。

本発明においては、定義上、下記の実施例1と実質的に同一の条件で測定したとき、膀胱の伸長度が実施例1の実験区に示された値の約80%以上、好ましくは約90%以上であるとき、「膀胱平滑筋の伸展促進作用を有する」という。

本発明に用いられるペプチドのC末端は、アミド化されていても、されていなくてもよい。「C末端のアミド化」とは、ペプチドの修飾反応の1つをいい、ペプチドのC末端アミノ酸のCOOH基が、CONH₂の形態になることをいう。

生体内で作動する多くの生理活性ペプチドは、はじめ分子量のより大きな前駆体タンパク質として生合成され、これが細胞内移行の過程で、C末端アミド化のような修飾反応を受けて成熟する。アミド化は、C末端アミド化酵素が、前駆体タンパク質に作用することによって、行われる。前駆体タンパク質においては、アミド化される残基のC末端側には常にGly残基が存在し、さらにそのC末端側に、例えばLys-ArgあるいはArg-Argなどの塩基性アミノ酸配列対が続いていることが多い（水野、生化学第61巻、第12号、1435～146

1 頁 (1 9 8 9)) 。

II. 膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するアドレノメデュリン

5 本発明においては、アドレノメデュリンは、膀胱平滑筋の伸展促進用組成物の有効成分として利用される。また、アドレノメデュリンは、排尿障害改善薬を製造するための有効成分として利用される。アドレノメデュリンは、天然の供給源から単離されたもの、組換えDNA技術を使用して産生したもの、または化学合成したものであり得る。

10 アドレノメデュリンを天然の供給源から単離する場合、例えば、以下のようにして精製し得る。アドレノメデュリンは、例えばまず、ヒト褐色細胞腫を破壊して得られる粗抽出物を、各種クロマトグラフィーにかけることによって精製され得る。その際、血小板cAMPの活性の上昇をモニターすることによって、目的のアドレノメデュリンを含むフラクションを得ることができる。アドレノメデュリンの単離および精製方法については、特開平7-196693号公報に記載される。

15 アドレノメデュリンを組換えDNA技術を使用して産生する場合、目的のペプチドをコードするDNA配列が、種々の組換え系を用いて発現される。発現ベクターの構築および適切なDNA配列を有する形質転換体の作製は、当該技術分野で公知の方法によって実施される。発現は、原核生物系または真核生物系で実施され得る。

20 原核生物宿主としては、E. coli、バチルス属菌、およびその他のバクテリアが用いられる。そのような原核生物には、複製部位と宿主に適合する制御配列とを含むプラスミドベクターが用いられる。例えば、E. coliは、典型的には、E. coli由来のプラスミドである、pBR322の誘導体を用いて形質転換される。ここでの制御配列とは、転写開始のためのプロモーター、必要に応じてオペレーター、およびリボソーム結合部位配列を含むと定義される。この

制御配列には、 β -ラクタマーゼおよびラクトースプロモーター系（Changら、Nature（1977）198, 1056）、トリプトファンプロモーター系（Goeddelら、Nucleic Acids Res.（1980）8:4057）、および λ 由来の P_L プロモーターおよびN遺伝子リボソーム結合部位（Shimatake, Nature（1981）292:128）のような一般的に用いられているプロモーターが包含される。

真核生物宿主としては、例えば酵母が用いられる。このような真核生物には、複製部位と宿主に適合する制御配列とを含むプラスミドベクターが用いられる。例えば、酵母は、pYEUra3（Clontech）を用いて形質転換される。その他に、酵母宿主で有用なプロモーターのクラスには、例えば糖分解酵素を合成するためのプロモーターが包含される。それには、3-ホスホグリセレートキナーゼのためのプロモーター（Hitzemanら、J. Biol. Chem.（1980）255:2073）が含まれる。他のプロモーターには、エノラーゼ遺伝子由来のもの、またはYEpl3から得られたLeu2遺伝子由来のものが包含される。

適切な哺乳類プロモーターには、メタロチオネイン、SV40由来の初期または後期プロモーター、またはポリオーマウイルス、アデノウイルスII、ウシ乳頭腫ウイルスまたはトリ肉腫ウイルス由来のプロモーターのような他のウイルスプロモーターが包含される。

発現ベクターを適当な宿主細胞に導入することによって形質転換体を得られる。この形質転換体を適当な条件で培養することにより、所望のアドレノメデュリンを得ることができる。

アドレノメデュリンの化学合成は、当該技術分野で公知の方法で行われ得る。例えば、ペプチド合成機による固相法で合成され得る。C末端がアミド化されているペプチドは、ベンズヒドリルアミンレジンを用いて、ペプチド合成機にてC末端アミノ酸から順次N末端アミノ酸まで標準的なDCC/HOBtで縮合させ、

得られたペプチドレジンから標準的な開裂法（トリフルオロメタンスルホン酸法）で、目的とするペプチドを切り出して、作製し得る。

5 C末端がアミド化されたアドレノメデュリンを得るためには、宿主内で発現させて得られたペプチドのC末端のカルボキシル基を、化学的にアミド化するか、または目的とするアミノ酸配列のC末端にGlyが付加したペプチドを調製し、これに前述のC末端アミド化酵素を作用させてアミド化すればよい。

あるいは、アドレノメデュリンのC末端にGlyが付加したペプチドは、前述の通り、生体内のC末端アミド化酵素の作用によってC末端がアミド化され得る。

10 ジスルフィド結合は、例えば、空気酸化または適当な酸化剤でペプチドを酸化することにより形成させ得る。ジスルフィド結合の $-CH_2-CH_2-$ 結合への置換は、周知の方法（O. Kellerら、*Helv. Chim. Acta*（1974）57：1253）により行い得る。一般に、ジスルフィド結合を $-CH_2-CH_2-$ 結合に置換することにより、ジスルフィド結合の開裂がなくなり、タンパク質が安定化する。

15 以上のようにして得られたアドレノメデュリンが膀胱平滑筋の伸展促進作用を有することは、当該分野で公知の、膀胱平滑筋の伸展促進作用についてのアッセイ方法を用いて行われ得る。アッセイ方法の例としては、任意の動物から摘出された膀胱を用いる方法、麻酔下に膀胱内圧の測定を行う方法などが挙げられる。

20 ラットから摘出された膀胱を用いる場合、例えば、以下の条件で膀胱平滑筋の伸展促進作用をアッセイし得る：ラットから膀胱を摘出し、これをいくつかの切断することにより膀胱切片を得る。得られた膀胱切片を、タイロート液などの緩衝液中に浸漬しながら、アイソメトリックトランスデューサーおよびアイソトニックトランスデューサーなどの測定装置を用いて、膀胱の伸展または収縮を継続的に調べる。被験ペプチドの存在下および非存在下で膀胱を伸展させて、膀胱の伸展を比較することにより、ペプチドの膀胱平滑筋の伸展促進作用が判断される。

25

I I I. 膀胱平滑筋の伸展促進用組成物の調製

本発明の組成物は、有効量のアドレノメデュリンに加えて、当業者に公知の任意の賦形剤を含有し得る。賦形剤の例としては、乳糖、コーンスターチ、ステアリン酸マグネシウム、ミョウバンなどが挙げられる。

5 本発明の組成物は、当該分野で公知の方法に従って調製される。

本発明の組成物は、任意の形状であり得る。本発明の組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤のような固体；または水溶液および懸濁液のような液体であり得る。本発明の組成物を錠剤として経口投与する場合、通常、乳糖、コーンスターチ、およびステアリン酸マグネシウムのような賦形剤が使用され得る。本発明の組成物をカプセル剤として経口投与する場合、通常、乳糖および乾燥コーンスターチのような賦形剤が使用され得る。水性懸濁液として経口投与するためには、アドレノメデュリンを乳濁液または懸濁液と組み合わせて使用し得る。水性懸濁液は、必要に応じて、甘味剤および香料を含有し得る。本発明の組成物を筋肉内、腹腔内、皮下、および静脈内注射する場合は、滅菌した溶液にアドレノメ
10 デュリンを溶解させて緩衝液を調製し、pHを適切な値に調節する。本発明の組成物を静脈内投与する場合は、組成物は等張であることが好ましい。

本発明の組成物は、排尿障害改善薬として用いられ得る。

I V. 膀胱平滑筋の伸展促進用組成物の投与

20 本発明の組成物は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing社、Easton、P Aに記載されているような従来のペプチドの処方物の形で投与され得る。例えば、本発明の組成物は、経口投与；静脈投与、筋肉注射、腹腔内注射、および皮下注射のような非経口投与により投与され得る。これらのペプチドは、膀胱内注入によっても投与され得る。
25

本発明の組成物を、ヒトの被験体に投与する場合、1日あたりの用量は、通常、

患者の症状、重篤度、感受性に対する個体差、体重、年齢などを考慮して、当業者によって適切に決定され得る。本発明の組成物は、1日1回投与されてもよいし、1日数回に分けて投与されてもよい。

本発明の組成物を投与することにより、排尿障害が改善される。

5

(実施例)

以下、本発明の膀胱平滑筋の伸展促進薬としてのアドレノメデュリンの作用についてさらに具体的に説明する。本発明は以下の実施例によって限定されるものではない。本実施例で用いたアドレノメデュリンは、配列番号6の1位のTyrから50位のTyrまでのアミノ酸配列からなる、合成ペプチドである (Peptide Institute, Inc. より入手)。

10

(実施例1：雄ラット膀胱の伸展に対するアドレノメデュリンの効果)

15

8～16週齢の雄ラットの頭部を強打することにより、屠殺した。次いでこのラットを断頭し、瀉血し、そして膀胱を摘出した。摘出した膀胱を、4つの部分に切断することにより、膀胱切片を得た (図1)。

アドレノメデュリンのラット膀胱に対する影響を、アイソトニックトランスデューサーTD-112S (日本光電社製) を1g張力で用いて膀胱切片の収縮を測定することにより調べた。

20

まず、膀胱切片を、100nM アドレノメデュリンを含む (実験区) かまたは含まない (コントロール区)、30mlのタイロッド溶液 (Tyrode's solution) 中に浸したまま、アイソメトリックトランスデューサーに1gの張力をかけて取り付け、膀胱の弛緩を継続的に測定した。タイロッド溶液の組成は、以下の通りである：139mM NaCl、2.7mM KCl、1.9mM NaHCO₃、2.6mM MgCl₂・6H₂O、0.4mM NaH₂PO₄・2H₂O、1.7mM CaCl₂、および5.5mMグルコース；pH 7.4)。

25

実験を5回繰り返した。結果を、図2に示す。白丸はコントロール区の平均値を示し、そして黒丸は実験区の結果を示す。それぞれの点の上下の棒線は、二因子分散分析標準偏差を示す。縦軸は弛緩の長さ（mm）を、横軸は時間（分）を示す。

- 5 図2に示されるように、アドレノメデュリンの存在下で張力をかけて膀胱を伸展させると、非存在下の場合と比較して膀胱壁がよく伸展するという結果が得られた。通常、蓄尿期の膀胱は、膀胱内にたまる尿によって受動的に伸展され、この伸展によって膀胱内圧の上昇が防がれ、一定の低い値に保たれる。膀胱が膨張しやすいことを、コンプライアンスが高いという。本実施例の結果から、アドレ
- 10 ノメデュリンは、蓄尿期の膀胱を、よりコンプライアンスの高い状態に保ち、膀胱容積を増大させることが示された。

（実施例2：雄ラット膀胱の静止張力およびアセチルコリンによる収縮に対するアドレノメデュリンの効果）

- 15 実施例1と同様に膀胱切片を調製し、タイロード溶液中でアイソメトリックトランスデューサーFDピックアップ TB611T（日本光電社製）にとり付け、膀胱の収縮を継続的に測定した。まず、タイロード溶液中に30 nM～1 mMのアセチルコリンを添加した。これにより、膀胱の収縮が引き起こされた（図3）。図3の縦軸は張力（単位：g）を、横軸は時間を示す。アセチルコリンにより誘導された収縮を確認後、洗浄によりアセチルコリンを洗い流し、その後、アドレ
- 20 ノメデュリンを100 nM添加した。この結果、膀胱に収縮は起きなかった。次いで、30 nM～1 mMのアセチルコリンを添加した。これにより、膀胱の再収縮が起きた。アドレノメデュリンの添加前にアセチルコリン単独で誘導された収縮と、アドレノメデュリンの存在下でアセチルコリンにより誘導された収縮とに、
- 25 有意差はなかった。

従って、試験されたアドレノメデュリンは、膀胱の静止張力には影響せず、ま

た排尿期の膀胱収縮に相当すると考えられる、アセチルコリンによる収縮を抑止する効果は示さなかった。

産業上の利用可能性

- 5 本発明により、アドレノメデュリンを含有する、膀胱平滑筋の伸展促進用組成物が提供される。このような組成物は、切迫性尿失禁、反射性尿失禁、および溢流性尿失禁からなる群より選択される排尿障害を改善するために有用である。

請求の範囲

1. アドレノメデュリンを含有する、膀胱平滑筋の受動的伸展を促進するための組成物。

5

2. 排尿障害を改善するために用いられる、請求項 1 に記載の組成物。

3. 前記排尿障害が、切迫性尿失禁、反射性尿失禁、および溢流性尿失禁からなる群より選択される尿失禁である、請求項 2 に記載の組成物。

10

4. 前記アドレノメデュリンが、

(a) 配列表の配列番号 2 の 1 3 位の S e r から 5 2 位の T y r までのアミノ酸配列を有するペプチド、または、

15

(b) アミノ酸配列 (a) において 1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するペプチドである、

請求項 1 に記載の組成物。

5. 前記アドレノメデュリンが、

20

(c) 配列表の配列番号 2 の 1 位の T y r から 5 2 位の T y r までのアミノ酸配列を有するペプチド、または、

(d) アミノ酸配列 (c) において 1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するペプチドである、

25

請求項 4 に記載の組成物。

6. 前記アドレノメデュリンが、

(e) 配列表の配列番号2の73位のAlaから52位のTyrまでのアミノ酸配列を有するペプチド、または、

5 (f) アミノ酸配列(e)において1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するペプチドである、

請求項5に記載の組成物。

10 7. 前記アドレノメデュリンが、(g) 配列表の配列番号2の94位のMetから91位のLeuまでのアミノ酸配列を有するペプチド、または、

(h) アミノ酸配列(g)において1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ膀胱平滑筋の伸展促進作用を有するペプチドである、

請求項6に記載の組成物。

15

8. 前記アドレノメデュリンのC末端がアミド化されている、請求項1および4～7のいずれかに記載の組成物。

20 9. 前記アドレノメデュリンのC末端にGlyが付加されている、請求項1および4～7のいずれかに記載の組成物。

10. 前記アドレノメデュリンにおいて、配列表の配列番号2の16位のCysと21位のCysとが、架橋されている、請求項1および4～7のいずれかに記載の組成物。

25

11. 前記架橋が、ジスルフィド結合である、請求項10に記載の組成物。

1 2. 前記架橋が、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 結合である、請求項 1 0 に記載の組成物。

1 3. アドレノメデュリンを含有する組成物を用いた排尿障害の改善方法。

5

1 4. 排尿障害改善薬を製造するためのアドレノメデュリンの使用。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

図 1

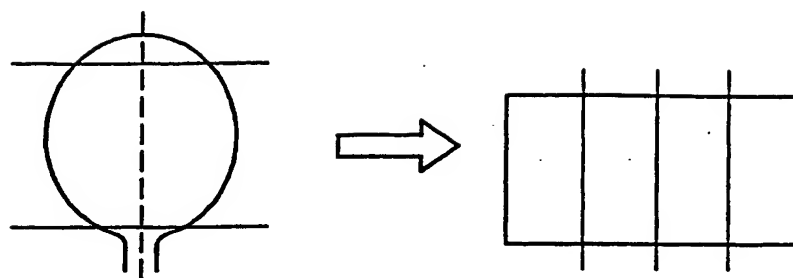
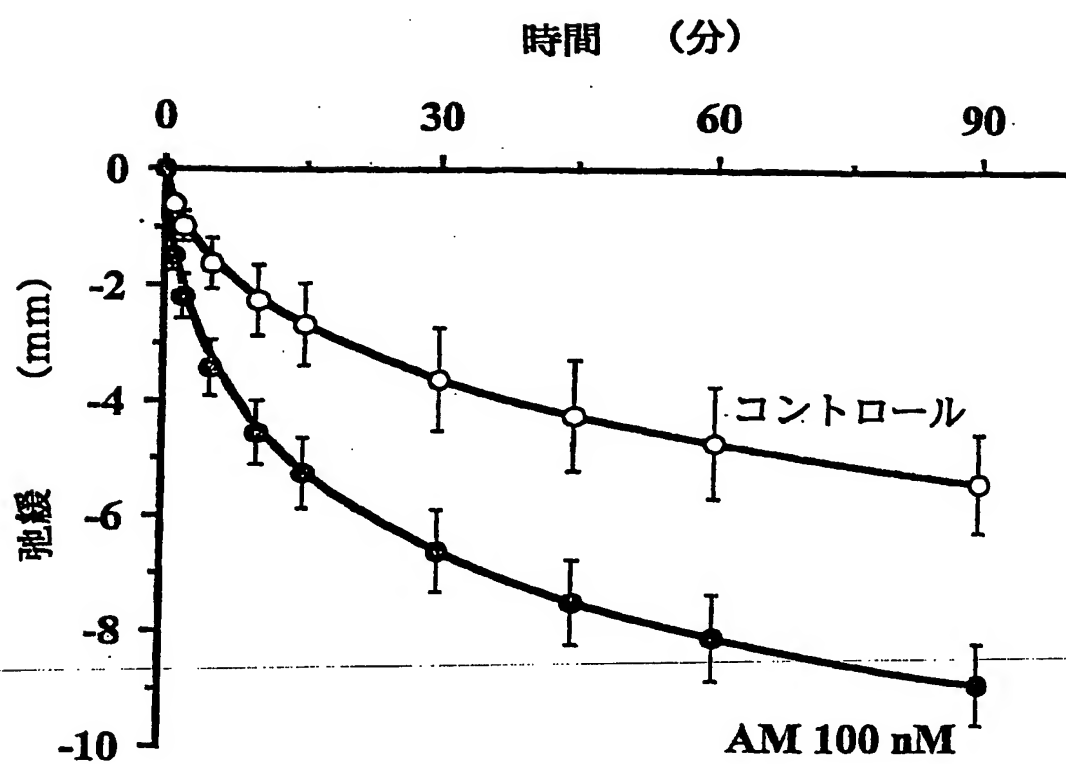
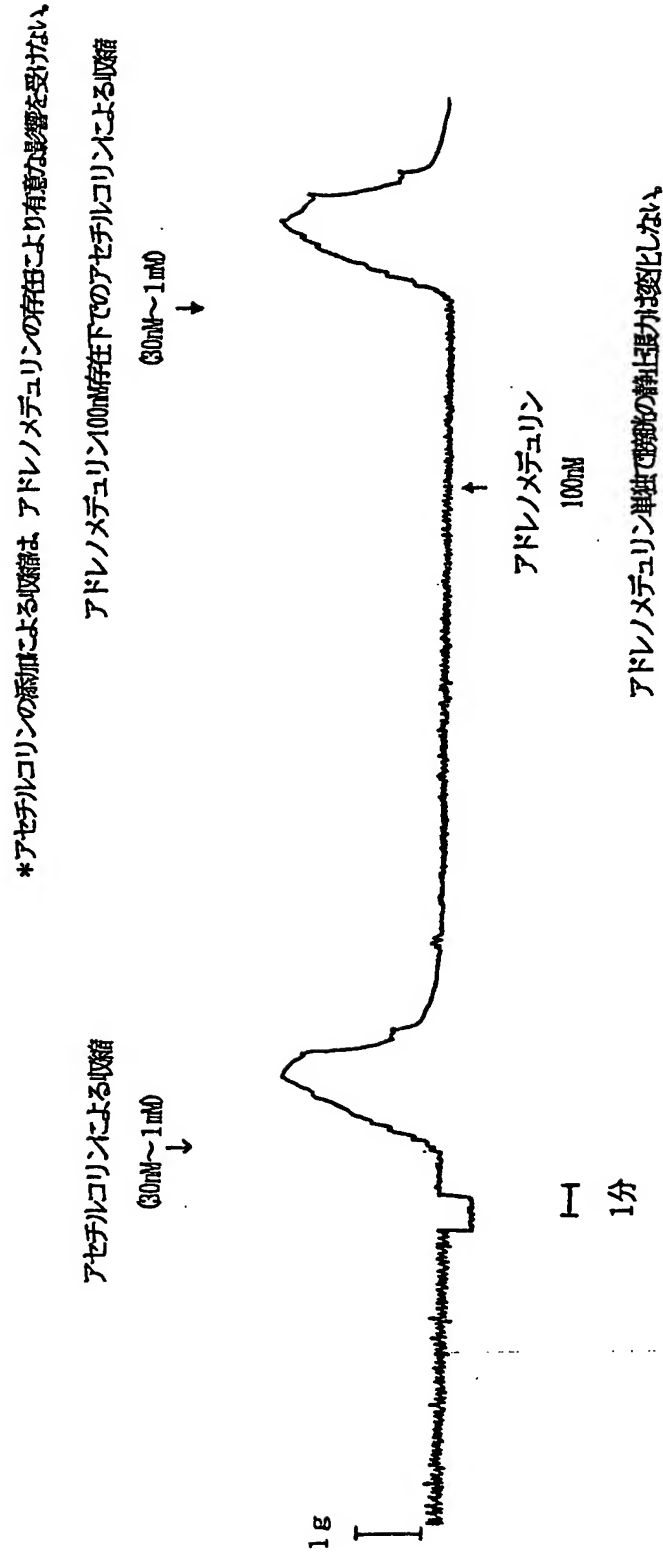


図 2



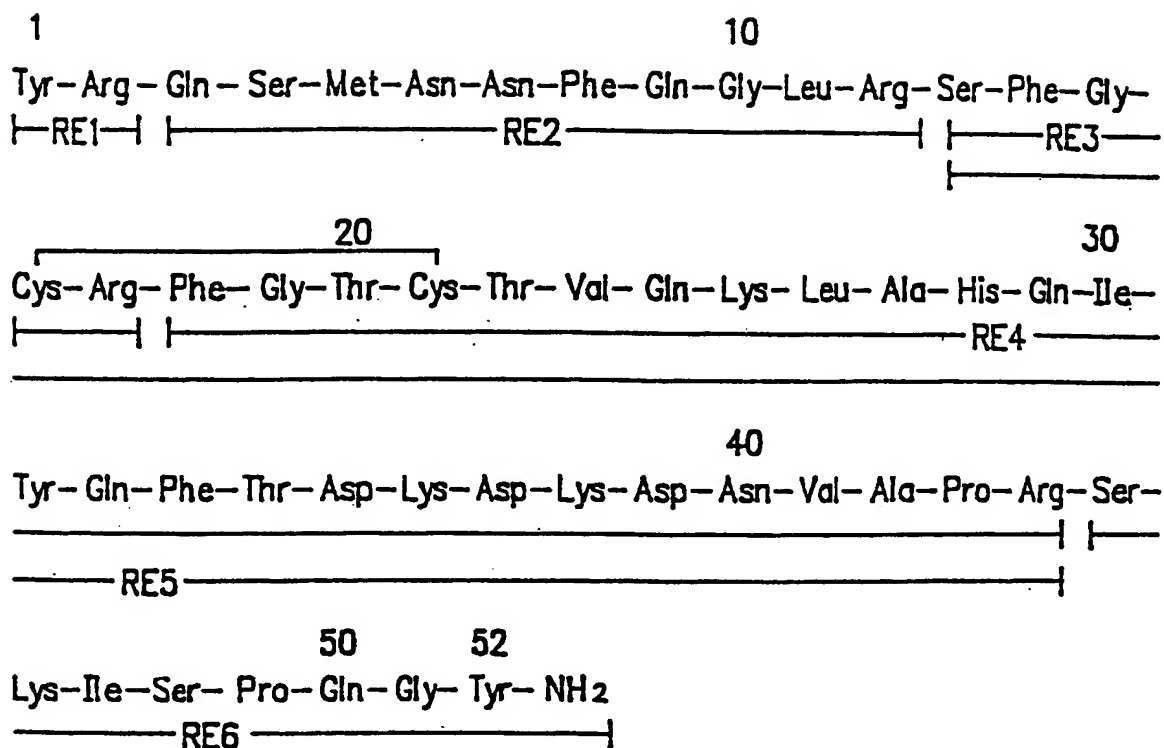
THIS PAGE BLANK (USPTO)

図 3



THIS PAGE BLANK (03/70)

図 4



THIS PAGE BLANK (USPTO)

SEQUENCE LISTING

<110> Shionogi & Co., Ltd

<120> Composition for promoting passive dilation of the smooth muscle at
5 urinary bladder

<130> S0042PCT

<140>

<141>

10 <150> JP P1999-177549

<151> 1999-06-23

<160> 6

15 <170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 1457

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (165).. (719)

25

<220>

THIS PAGE BLANK (03/70)

<221> mat peptide

<222> (447).. (602)

<400> 1

5 ggcacgagct ggatagaaca gctcaagcct tgccacttcg ggcttctcac tgcagctggg 60

cttggacttc ggagttttgc cattgccagt gggacgtctg agactttctc ctccaagtac 120

10 ttggcagatc actctcttag cagggctctgc gcttcgcagc cggg atg aag ctg gtt 176
Met Lys Leu Val

tcc gtc gcc ctg atg tac ctg ggt tcg ctc gcc ttc cta ggc gct gac 224
Ser Val Ala Leu Met Tyr Leu Gly Ser Leu Ala Phe Leu Gly Ala Asp
-90 -85 -80 -75

15 acc gct cgg ttg gat gtc gcg tcg gag ttt cga aag aag tgg aat aag 272
Thr Ala Arg Leu Asp Val Ala Ser Glu Phe Arg Lys Lys Trp Asn Lys
-70 -65 -60

20 tgg gct ctg agt cgt ggg aag agg gaa ctg cgg atg tcc agc agc tac 320
Trp Ala Leu Ser Arg Gly Lys Arg Glu Leu Arg Met Ser Ser Ser Tyr
-55 -50 -45

25 ccc acc ggg ctc gct gac gtg aag gcc ggg cct gcc cag acc ctt att 368
Pro Thr Gly Leu Ala Asp Val Lys Ala Gly Pro Ala Gln Thr Leu Ile
-40 -35 -30

THIS PAGE BLANK (USPTO)

cgg ccc cag gac atg aag ggt gcc tct cga agc ccc gaa gac agc agt 416
 Arg Pro Gln Asp Met Lys Gly Ala Ser Arg Ser Pro Glu Asp Ser Ser
 -25 -20 -15

5

ccg gat gcc gcc cgc atc cga gtc aag cgc tac cgc cag agc atg aac 464
 Pro Asp Ala Ala Arg Ile Arg Val Lys Arg Tyr Arg Gln Ser Met Asn
 -10 -5 -1 1 5

10

aac ttc cag ggc ctc cgg agc ttt ggc tgc cgc ttc ggg acg tgc acg 512
 Asn Phe Gln Gly Leu Arg Ser Phe Gly Cys Arg Phe Gly Thr Cys Thr
 10 15 20

15

gtg cag aag ctg gca cac cag atc tac cag ttc aca gat aag gac aag 560
 Val Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln Phe Thr Asp Lys Asp Lys
 25 30 35

20

gac aac gtc gcc ccc agg agc aag atc agc ccc cag ggc tac ggc cgc 608
 Asp Asn Val Ala Pro Arg Ser Lys Ile Ser Pro Gln Gly Tyr Gly Arg
 40 45 50

25

cgg cgc cgg cgc tcc ctg ccc gag gcc ggc ccg ggt cgg act ctg gtg 656
 Arg Arg Arg Arg Ser Leu Pro Glu Ala Gly Pro Gly Arg Thr Leu Val
 55 60 65 70

tct tct aag cca caa gca cac ggg gct cca gcc ccc ccg agt gga agt 704

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ser Ser Lys Pro Gln Ala His Gly Ala Pro Ala Pro Pro Ser Gly Ser

75

80

85

gct ccc cac ttt ctt taggatttag gcgcccatgg tacaaggaat agtcgcgcaa 759

5 Ala Pro His Phe Leu

90

gcatcccgct ggtgcctccc gggacgaagg acttcccgag cgggtgtgggg accgggctct 819

10 gacagccctg cggagaccct gattccggga ggcaccgtcc ggcggcgagc tctggcittg 879

caagggcccc tccttctggg ggcttcgctt ccttagcctt gctcagggtc aagtgcccca 939

gggggcgggg tgcagaagaa tccgagtgtt tgccaggctt aaggagagga gaaactgaga 999

15

aatgaatgct gagacccccg gagcaggggt ctgagccaca gccgtgctcg ccacaaaact 1059

gatttctcac ggcgtgtcac cccaccaggg cgcaagcctc actattactt gaactttcca 1119

20 aaacctaaag aggaaaagtg caatgcgtgt tgiacataca gaggttaacta tcaatattta 1179

agtttgttgc tgiacaagatt ttttttgtaa ctcaaataat agagatatit ttgtacgtta 1239

tatatigtat taagggcatt ttaaaagcaa ttatattgtc ctcccctatt ttaagacgtg 1299

25

aatgtctcag cgagggtgtaa agttgttcgc cgcgtggaat gtgagtgigt ttgtgtgcat 1359

THIS PAGE BLANK (USPTO)

gaaagagaaa gactgattac ctccctgtgtg gaagaaggaa acaccgagtc tctgtataat 1419

ctatttacat aaaatgggtg atatgcgaac agcaaacc 1457

5

<210> 2

<211> 185

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Lys Leu Val Ser Val Ala Leu Met Tyr Leu Gly Ser Leu Ala Phe

-90

-85

-80

15

Leu Gly Ala Asp Thr Ala Arg Leu Asp Val Ala Ser Glu Phe Arg Lys

-75

-70

-65

Lys Trp Asn Lys Trp Ala Leu Ser Arg Gly Lys Arg Glu Leu Arg Met

20

-60

-55

-50

Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly Leu Ala Asp Val Lys Ala Gly Pro Ala

-45

-40

-35

25

Gln Thr Leu Ile Arg Pro Gln Asp Met Lys Gly Ala Ser Arg Ser Pro

-30

-25

-20

-15

THIS PAGE BLANK (USPTO)

	Glu	Asp	Ser	Ser	Pro	Asp	Ala	Ala	Arg	Ile	Arg	Val	Lys	Arg	Tyr	Arg
					-10					-5				-1	1	
5	Gln	Ser	Met	Asn	Asn	Phe	Gln	Gly	Leu	Arg	Ser	Phe	Gly	Cys	Arg	Phe
			5					10					15			
	Gly	Thr	Cys	Thr	Val	Gln	Lys	Leu	Ala	His	Gln	Ile	Tyr	Gln	Phe	Thr
		20					25					30				
10	Asp	Lys	Asp	Lys	Asp	Asn	Val	Ala	Pro	Arg	Ser	Lys	Ile	Ser	Pro	Gln
	35					40				45					50	
	Gly	Tyr	Gly	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Ser	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Pro	Gly
15					55					60					65	
	Arg	Thr	Leu	Val	Ser	Ser	Lys	Pro	Gln	Ala	His	Gly	Ala	Pro	Ala	Pro
					70					75				80		
20	Pro	Ser	Gly	Ser	Ala	Pro	His	Phe	Leu							
			85					90								

<210> 3

25 <211> 1493

<212> DNA

THIS PAGE BLANK (USPTO)

<213> Sus scrofa

<220>

<221> CDS

5 <222> (148).. (711)

<220>

<221> mat peptide

<222> (430).. (585)

10

<400> 3

gcggaacagc tcgagccttg ccaccictag ttctttacca cagcttggac gtcgggggttt 60

tgccactgcc agagggacgt ctcagacttc atcttcccaa atcttggcag atcacccect 120

15

tagcagggtc tgcacatctc agccggg atg aag ctg gtt ccc gta gcc ctc atg 174

Met Lys Leu Val Pro Val Ala Leu Met

-90

20 tac ctg ggc tgc ctc gcc ttc ctg ggc gct gac aca gct cgg ctc gac 222

Tyr Leu Gly Ser Leu Ala Phe Leu Gly Ala Asp Thr Ala Arg Leu Asp

-85

-80

-75

-70

gtg gcg gca gag ttc cga aag aaa tgg aat aag tgg gct cta agt cgt 270

25 Val Ala Ala Glu Phe Arg Lys Lys Trp Asn Lys Trp Ala Leu Ser Arg

-65

-60

-55

THIS PAGE BLANK (USPTO)

gga aaa aga gaa ctt cgg ctg tcc agc agc tac ccc acc ggg atc gcc 318
 Gly Lys Arg Glu Leu Arg Leu Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly Ile Ala
 -50 -45 -40

5

gac tlg aag gcc ggg cct gcc cag act gtc att cgg ccc cag gat gtg 366
 Asp Leu Lys Ala Gly Pro Ala Gln Thr Val Ile Arg Pro Gln Asp Val
 -35 -30 -25

10

aag ggc tcc tct cgc agc ccc cag gcc agc att ccg gat gca gcc cgc 414
 Lys Gly Ser Ser Arg Ser Pro Gln Ala Ser Ile Pro Asp Ala Ala Arg
 -20 -15 -10

15

atc cga gtc aag cgc tac cgc cag agt atg aac aac ttc cag ggc ctg 462
 Ile Arg Val Lys Arg Tyr Arg Gln Ser Met Asn Asn Phe Gln Gly Leu
 -5 -1 1 5 10

20

cgg agc ttc ggc tgt cgc ttt ggg acg tgc ace gtg cag aag ctg gcg 510
 Arg Ser Phe Gly Cys Arg Phe Gly Thr Cys Thr Val Gln Lys Leu Ala
 15 20 25

25

cac cag atc tac cag ttc acg gac aaa gac aag gac ggc gtc gcc ccc 558
 His Gln Ile Tyr Gln Phe Thr Asp Lys Asp Lys Asp Gly Val Ala Pro
 30 35 40

cgg agc aag atc agc ccc cag ggc tac ggc cgc cgg cgc cga cgc tct 606

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Arg Ser Lys Ile Ser Pro Gln Gly Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Ser

45

50

55

ctg ccc gaa gcc agc ctg ggc cgg act ctg agg tcc cag gag cca cag 654

5 Leu Pro Glu Ala Ser Leu Gly Arg Thr Leu Arg Ser Gln Glu Pro Gln

60

65

70

75

gcg cac ggg gcc ccg gcc tcc ccg gcg cat caa gtg ctc gcc act ctc 702

Ala His Gly Ala Pro Ala Ser Pro Ala His Gln Val Leu Ala Thr Leu

10

80

85

90

ttt agg att taggcgccta ctgtggcagc agcgaacagt cgcgcattgca 751

Phe Arg Ile

15 tcatgccggc gcttcctggg gcggggggct tcccggagcc gagccctca gcggctgggg 811

cccggeaga gacagcattg agagaccgag agtccgggag gcacagacca gcggcgagcc 871

ctgcattttc aggaaccgt cctgcttgga ggcagtgttc tcttcggcctt aatccagccc 931

20

gggtccccgg gtgggggtgg aggggtgcaga ggaatccaaa ggagigtcat ctgccaggct 991

cacggagagg agaaactgcg aagtaaattgc ttagaccccc aggggcaagg gtcigagcca 1051

25 ctgccgtgcc gccacaaaac tgatttctga aggggaataa cccaacagg gcgcaagcct 1111

THIS PAGE BLANK (USPTO)

cactattact tgaactttcc aaaacclaga gaggaaaagt gcaatgtatg tigtatataa 1171

agaggtaact atcaatatit aagtttgttg ctgtcaagat ttttttttgt aacttcaa 1231

5 atagagatat ttttgtacgt tatatatigt attaagggca ttttaaaaca attgtattgt 1291

tcccttcccc tctatitttaa tatgtgaatg tctcagcgag gtgtaacatt gtttgctgcg 1351

cgaaatgtga gagtgtgtgt gtgtgtgtgc gtgaaagaga gcttggaatgc ctttggggga 1411

10

agaagaaaac accatatctg tataatctat ttacataaaa tgggtgatat gcgaagtagc 1471

aaaccaataa actgtctcaa tg 1493

15

<210> 4

<211> 188

<212> PRT

<213> Sus scrofa

20

<400> 4

Met Lys Leu Val Pro Val Ala Leu Met Tyr Leu Gly Ser Leu Ala Phe

-90

-85

-80

25

Leu Gly Ala Asp Thr Ala Arg Leu Asp Val Ala Ala Glu Phe Arg Lys

-75

-70

-65

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Lys Trp Asn Lys Trp Ala Leu Ser Arg Gly Lys Arg Glu Leu Arg Leu

-60

-55

-50

5 Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly Ile Ala Asp Leu Lys Ala Gly Pro Ala

-45

-40

-35

Gln Thr Val Ile Arg Pro Gln Asp Val Lys Gly Ser Ser Arg Ser Pro

-30

-25

-20

-15

10

Gln Ala Ser Ile Pro Asp Ala Ala Arg Ile Arg Val Lys Arg Tyr Arg

-10

-5

-1 1

Gln Ser Met Asn Asn Phe Gln Gly Leu Arg Ser Phe Gly Cys Arg Phe

15

5

10

15

Gly Thr Cys Thr Val Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln Phe Thr

20

25

30

20 Asp Lys Asp Lys Asp Gly Val Ala Pro Arg Ser Lys Ile Ser Pro Gln

35

40

45

50

Gly Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Ser Leu Pro Glu Ala Ser Leu Gly

55

60

65

25

Arg Thr Leu Arg Ser Gln Glu Pro Gln Ala His Gly Ala Pro Ala Ser

THIS PAGE BLANK (USPTO)

70

75

80

Pro Ala His Gln Val Leu Ala Thr Leu Phe Arg Ile

85

90

5

<210> 5

<211> 1376

<212> DNA

10

<213> Rattus norvegicus

<220>

<221> CDS

<222> (154).. (708)

15

<220>

<221> mat peptide

<222> (433).. (582)

20

<400> 5

tccagccttt accgctcctg gtctctcggc ttctcatcgc agtcagtcct ggactttgcg 60

ggttttgccg ctgtcagaag gacgtctcgg actttctgct tcaagtgcct gacaactcac 120

25

cctttcagca gggatatcgga gcatcgctac aga atg aag ctg gtt tcc atc gcc 174

Met Lys Leu Val Ser Ile Ala

THIS PAGE BLANK (USPTO)

-90

ctg atg tta ttg ggt tgc ctc gcc gtt ctc ggc gcg gac acc gca cgg 222
 Leu Met Leu Leu Gly Ser Leu Ala Val Leu Gly Ala Asp Thr Ala Arg
 5 -85 -80 -75

ctc gac act tcc tgc cag ttc cga aag aag tgg aat aag tgg gcg cta 270
 Leu Asp Thr Ser Ser Gln Phe Arg Lys Lys Trp Asn Lys Trp Ala Leu
 -70 -65 -60 -55

10

agt cgt ggg aag agg gaa cta caa gcg tcc agc agc tac cct acg ggg 318
 Ser Arg Gly Lys Arg Glu Leu Gln Ala Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly
 -50 -45 -40

15 ctc gtt gat gag aag aca gtc ccg acc cag act ctt ggg ctc cag gac 366
 Leu Val Asp Glu Lys Thr Val Pro Thr Gln Thr Leu Gly Leu Gln Asp
 -35 -30 -25

20 aag cag agc acg tct agc acc cca caa gcc agc act cag agc aca gcc 414
 Lys Gln Ser Thr Ser Ser Thr Pro Gln Ala Ser Thr Gln Ser Thr Ala
 -20 -15 -10

25 cac att cga gtc aaa cgc tac cgc cag agc atg aac cag ggg tcc cgc 462
 His Ile Arg Val Lys Arg Tyr Arg Gln Ser Met Asn Gln Gly Ser Arg
 -5 -1 1 5 10

THIS PAGE BLANK (USPTO)

agc act gga tgc cgc ttt ggg acc tgc aca atg cag aaa ctg gct cac 510
 Ser Thr Gly Cys Arg Phe Gly Thr Cys Thr Met Gln Lys Leu Ala His
 15 20 25

5 cag atc tac cag ttt aca gac aaa gac aag gac ggc atg gcc ccc aga 558
 Gln Ile Tyr Gln Phe Thr Asp Lys Asp Lys Asp Gly Met Ala Pro Arg
 30 35 40

10 aac aag atc agc cct caa ggc tat ggc cgc cgg cgc cgg cgt tcc ctg 606
 Asn Lys Ile Ser Pro Gln Gly Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Ser Leu
 45 50 55

cca gag gtc ctc cga gcc cgg act gtg gag tcc tcc cag gag cag aca 654
 Pro Glu Val Leu Arg Ala Arg Thr Val Glu Ser Ser Gln Glu Gln Thr
 15 60 65 70

cac tca gct cca gcc tcc ccg gcg cac caa gac atc tcc aga gtc tct 702
 His Ser Ala Pro Ala Ser Pro Ala His Gln Asp Ile Ser Arg Val Ser
 75 80 85 90

20 agg tta taggtgcggg tggcagcatt gaacagtcgg gcgagtatcc cattggcgcc 758
 Arg Leu

tgcggaatca gagagcttcg caccctgagc ggactgagac aaicttgcag agatctgcct 818
 25

ggctgccccct aggggaggca gaggaaccca agatcaagcc aggctcacgt cagaaaccga 878

THIS PAGE BLANK (USPTO)

gaattacagg ctgatactct ctccgggcag gggctgagc cactgccctg cccgctcata 938

aactggtttt ctacggggc atacggctca ttacttactt gaactttcca aaacctagcg 998

5

aggaaaagtg caatgcttgt tatacagcca aaggtaacta tcataatttaa gtttgttgat 1058

gtcaagaggt tttttttttt gtaacttcaa atatatagaa atatttttgt acgttatata 1118

10

ttgtattaag ggcatittaa agcgattata ttgtcaccit cccctatttt aagaagtga 1178

tgctcagca aggtgtaagg ttgtttgggt ccgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 1238

gigtgtgtgt gigtgtgtaa ggtggagagc gcctgattac cgctgttgga tgaagaaaaa 1298

15

acattgtgtc ttctataatc tatttacata aaatatgtga tctgggaaaa agcaaacc 1358

taaactgtct caatgctg 1376

20

<210> 6

<211> 185

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

25

<400> 6

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Arg Arg Arg Arg Arg Ser Leu Pro Glu Val Leu Arg Ala Arg Thr Val

55

60

65

5 Glu Ser Ser Gln Glu Gln Thr His Ser Ala Pro Ala Ser Pro Ala His

70

75

80

Gln Asp Ile Ser Arg Val Ser Arg Leu

85

90

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K38/17, A61P21/02, A61P13/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K38/17, A61P21/02, A61P13/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), CA (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NISHIMURA, Junji et al., "The relaxant effect of adrenomedullin on particular smooth muscles despite a general expression of its mRNA in smooth muscle, endothelial and epithelial cells", Br. J. Pharmacol. (1997), Vol.120, No.2, p.193-200	1-12, 14
A	US, 5639855, A (Shionogi & Co., LTD.), 17 June, 1997 (17.06.97) & JP, 07-196693, A & EP, 622458, A2 & AU, 9460648, A & CA, 2122112, A	1-12, 14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 October, 2000 (03.10.00)

Date of mailing of the international search report
17 October, 2000 (17.10.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04166

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 13 pertains to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K38/17, A61P21/02, A61P13/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K38/17, A61P21/02, A61P13/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), CA (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	NISHIMURA, Junji et al., "The relaxant effect of adrenomedullin on particular smooth muscles despite a general expression of its mRNA in smooth muscle, endothelial and epithelial cells", Br. J. Pharmacol. (1997), Vol.120, No.2, p.193-200	1-12, 14
A	US, 5639855, A (Shionogi & Co., LTD.) 17.6月.1997(17.06.97) &JP, 07-196693, A &EP, 622458, A2 &AU, 9460648, A &CA, 2122112, A	1-12, 14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.10.00

国際調査報告の発送日

17.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳予子

4 P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 13 は、手術又は治療による人体の処置方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。